Machine Translated by Google

Vejledning til industrien

Kliniske forsøg med genterapi –

Observation af forsøgspersoner for forsinkede Bivirkninger

Yderligere kopier af denne vejledning kan fås fra Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-
1448, eller ved at ringe til 1-800-835-4709 eller 301-827-1800, eller fra internettet på http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm.

Hvis du har spørgsmål om indholdet af denne vejledning, kan du kontakte Kontoret for Cellulære, Vævs- og Genterapier på 301-827-5102.

Det amerikanske sundhedsministerium, Food and Drug Administration, Center for Biological Evaluation and Research, november 2006

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Indholdsfortegnelse

JEG. **INDLEDNING..... 1**

II. BAGGRUND 2

EN. **Potentielle risici ved forsinkede bivirkninger efter eksponering for genoverførselsteknologi..... 2**

B. **Tidligere FDA-anbefalinger..... 3**

C. **Bekymringer rejst af genterapimiljøet 3**

III. DEFINITIONER OG FORKORTELSER..... 4

IV. PRÆKLINISKE DATA ANVENDT TIL VURDERING AF FORSINKEDE RISICI I KLINISKE FORSØG MED GENTERAPI..... 6

EN. **Kriterier for vurdering af potentielle forsinkede risici ved genterapi 6**

B. **Overvejelser for præklinisk studiedesign til vurdering af vektorbiodistribution og persistens..... 10**

1. Design af dyreforsøg..... 10 2. Vævsindsamling og -analyse..... 11 3. Andre overvejelser ..... 11 **Vektorintegrationspotentiale**

C. **og reaktivering som risici for forsinkede bivirkninger..... 11**

V. ANBEFALINGER TIL PROTOKOLLER FOR LANGTIDSOPFØLGNING OBSERVATIONER: KLINISKE OVERVEJELSER..... 14

EN. **Beslutning om at udføre langsigtede opfølgende observationer..... 14**

B. **Egnethed af kliniske forsøgspopulationer til langsigtede opfølgningsobservationer..... 15**

C. Anbefalet varighed af opfølgende observationer..... 15

D. **Elementer af opfølgende observationer 16**

E. **Informeret samtykke i forsøg med langsigtede opfølgende observationer. 19**

F. **Særlige overvejelser vedrørende integration af vektorer..... 19**

1. Dataindsamling ..... 19 2. Datarapportering ..... 21 3. Informeret samtykke i forsøg med retrovirale vektorer 21

VI. REFERENCER..... 23

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Vejledning til industrien

Kliniske forsøg med genterapi - Observation af forsøgspersoner for forsinket Bivirkninger

Denne vejledning repræsenterer Food and Drug Administrations (FDA) nuværende tankegang om dette emne. Den skaber eller giver ingen rettigheder for eller til nogen person og binder ikke FDA eller offentligheden. Du kan bruge en alternativ tilgang, hvis tilgangen opfylder kravene i gældende love og bestemmelser. Hvis du ønsker at drøfte en alternativ tilgang, skal du kontakte den relevante FDA-medarbejder. Hvis du ikke kan finde den relevante FDA-medarbejder, kan du ringe til det relevante nummer, der er angivet på titelsiden af denne vejledning.

I. INDLEDNING

Denne vejledning giver jer, sponsorer af genterapistudier, anbefalinger vedrørende design af studier, der skal omfatte indsamling af data om forsinkede bivirkninger hos forsøgspersoner, der har været eksponeret for forsøgsprodukter til genterapi. Vi, FDA, leverer: (1) anbefalede metoder til at vurdere risikoen for genterapirelaterede forsinkede bivirkninger efter eksponering for forsøgsprodukter til genterapi, (2) anbefalede metoder til at bestemme sandsynligheden for, at langsigtede opfølgende observationer af forsøgspersoner vil give videnskabeligt meningsfulde oplysninger, og (3) specifik rådgivning vedrørende varighed og design af langsigtede opfølgende observationer.1 Når et klinisk forsøg med genterapi præsenterer langsigtede risici for mennesker, skal et klinisk forsøg med genterapi omfatte langsigtede opfølgende observationer for at afbøde disse risici. Uden sådanne langsigtede opfølgende observationer,

---

[1] Denne vejledning dækker ikke følgende emner:

- Utilsigtet genoverførsel via kimlinje. (Udtrykket "kimlinje" bruges til at betegne genetisk materiale, der er bestemt til at blive overført til gameter). For en diskussion af risici forbundet med utilsigtet genoverførsel via kimlinje for genterapiprodukter henviser vi til følgende mødereferater: - 15.-16. december 1997, møde i den rådgivende komité for rekombinant DNA (RAC) (http://www4.od.nih.gov/oba/rac/minutes/12151697.htm), - 11.-12. marts 1999, RAC-møde (http://www4.od.nih.gov/oba/rac/minutes/3-99RAC.htm), og - 16.-17. november 2000, møde i Biological Response Modifiers Advisory Committee (BRMAC) (http://www.fda.gov/cber/advisory/ctgt/ctgtmain.htm. 17. november 2000, 3664t2_b.pdf).
- Vacciner, der anvendes til at forebygge infektionssygdomme, selvom du bruger produkter, der er analoge med dem, der anvendes til genterapi (kontakt Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)). • Krav til udførelse af langsigtede opfølgningsstudier af forsøgspersoner efter markedsføring eller godkendelse. De specifikke oplysninger, der er nødvendige for en godkendelses- eller postmarketingundersøgelse, vil variere og vil derfor blive drøftet med de enkelte sponsorer.
- Replikationskompetente ikke-transgenholdige vira, der anvendes som midler til at mediere onkolyse. Pga. På grund af den store variation i de anvendte virale midler anbefaler vi, at du drøfter de potentielle risici for forsinkede bivirkninger med Kontoret for Cellulære, Væv- og Genterapier (OCTGT, CBER).
- Risici som følge af spredning af vektor til nære kontakter, offentligheden eller miljøet. De specifikke forhold omkring, hvordan og hvorvidt disse risici skal håndteres i dit kliniske forsøgsdesign, bør drøftes med OCTGT, CBER. For generelle oplysninger, se "Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, Revision 1" dateret juli 1998 (http://www.fda.gov/cber/gdlns/environ.pdf).

Machine Translated by Google

undersøgelsen ville udsætte forsøgspersonerne for en urimelig og betydelig risiko for sygdom eller skade (21 Code of Federal Regulations (CFR) 312.42(b)(1)(i) og (b)(2)(i)).

Eksponering for genoverførselsteknologi betyder enhver eksponering for genterapiprodukter eller for celler eller væv, der er blevet transduceret med genterapiprodukter ex vivo via en hvilken som helst administrationsvej. Medmindre andet er angivet nedenfor, gælder denne vejledning for alle forsøgspersoner i kliniske studier, der anvender genoverførselsteknologi. Anbefalingerne i denne vejledning er begrænset til udførelse af langtidsobservationer for tegn på forsinkede bivirkninger, dvs. bivirkninger, der opstår mere end et år efter eksponering for det pågældende genterapiprodukt.

Denne vejledning færdiggør udkastet til vejledning med titlen "Vejledning for industrien: Kliniske forsøg med genterapi – Observation af deltagere for forsinkede bivirkninger" dateret august 2005. Denne vejledning supplerer også anbefalingerne til langtidsopfølgning af forsøgspersoner i "Vejledning for industrien: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors" (vejledning om retrovirale vektorer), dateret november 2006 (Ref. 1).

FDA's vejledningsdokumenter, herunder denne vejledning, fastlægger ikke juridisk bindende ansvarsområder. I stedet beskriver vejledningerne FDA's nuværende tankegang om et emne og bør kun ses som anbefalinger, medmindre der nævnes specifikke lovgivningsmæssige eller lovmæssige krav. Brugen af ordet " *bør"* i FDA's vejledning betyder, at noget foreslås eller anbefales, men ikke er påkrævet.

II. BAGGRUND

EN. Potentielle risici ved forsinkede bivirkninger efter eksponering for gen Overførselsteknologi

Forsøgspersoner, der er udsat for genoverførselsteknologi, kan være i risiko for forsinkede bivirkninger som følge af vedvarende biologisk aktivitet af det genetiske materiale eller andre komponenter i de produkter, der anvendes til at bære det genetiske materiale. Den vedvarende biologiske aktivitet kan være nødvendig for, at produktet kan give en fortsat klinisk fordel. Vedvarende biologisk aktivitet kan dog have negative virkninger på normal cellefunktion og dermed udsætte forsøgspersonerne for risiko for at udvikle bivirkninger, hvoraf nogle kan være forsinkede med måneder eller år.

Faktorer, der sandsynligvis vil øge risikoen for forsinkede bivirkninger efter eksponering for genoverførselsteknologi, omfatter persistens af den virale vektor, integration af genetisk materiale i værtsgenomet, forlænget ekspression af transgenet og ændret ekspression af værtens gener. Persistens af den virale vektor, undertiden forbundet med latens, kan tillade fortsat ekspression af genet eller forsinkede virkninger af virusinfektion.
Integration af genetisk materiale fra en viral vektor i værtscellens genomiske DNA øger risikoen for malign transformation (se afsnit VF for en diskussion af risici for malignitet forbundet med retrovirale vektorer). Forlænget ekspression af transgenet

Machine Translated by Google

kan også være forbundet med langsigtede risici som følge af ureguleret cellevækst og malign transformation, autoimmunlignende reaktion på selvantigener og uforudsigelige bivirkninger. Ændret ekspression af værtsgener kan også resultere i uforudsigelige og uønskede biologiske hændelser.

B. Tidligere FDA-anbefalinger

Vi har tidligere udstedt en vejledning vedrørende retroviral vektormedieret genterapi (Ref. 1). Vi anså retrovirus for at have den højeste kendte risiko på grund af et rapporteret tilfælde af ny malignitet forbundet med et præklinisk genterapistudie efter eksponering for celler transduceret af en retroviral vektor (Ref. 2), og inkluderede derfor i denne vejledning specifikke anbefalinger om udførelse af langtidsobservationer af forsøgspersoner i forsøg med retroviralmedierede genterapier.

Vi søgte derefter yderligere information vedrørende genterapirelaterede forsinkede bivirkninger efter eksponering for andre genterapiprodukter. Vi indkaldte til tre separate møder i vores Biological Response Modifiers Advisory Committee (BRMAC) for at indhente rådgivning om langsigtede risici for forsøgspersoner i kliniske genterapiforsøg, der er eksponeret for andre genterapiprodukter. BRMAC-møderne blev afholdt den 17. november 2000, den 6. april 2001 og den 24. oktober 2001.2 Siden 2001, og efter at have gennemgået BRMAC's anbefalinger, har vi rådet sponsorer af studier, der involverer genoverførselsteknologi, til at indsende deres planer for langsigtede opfølgningsobservationer til os. Vi rådede typisk sponsorer til at observere forsøgspersoner for potentielle genterapirelaterede forsinkede bivirkninger i en periode på 15 år og til at inkludere mindst fem års årlige undersøgelser efterfulgt af ti års årlige forespørgsler, enten personligt eller via spørgeskema, til forsøgspersonerne.

C. Bekymringer rejst af genterapimiljøet

Medlemmer af genterapimiljøet anmodede om, at spørgsmålet om langtidsopfølgning efter eksponering for genoverførselsteknologi blev drøftet i et offentligt forum. I overensstemmelse hermed blev der i juni 2004 afholdt en offentlig workshop i forbindelse med det årlige møde i American Society of Gene Therapy (ASGT). Workshoppen havde titlen "Langtidsopfølgning af deltagere i forskning i human genoverførsel" og var sponsoreret i fællesskab af ASGT, Biotechnology Industry Organization (BIO), CBER, NIH Office of Biotechnology Activities (OBA) og Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Workshoppen omfattede et forum, hvor inviterede talere diskuterede udfordringerne forbundet med langtidsopfølgning af forsøgspersoner i kliniske studier af genterapi. Workshoparrangørerne offentliggjorde et resumé af diskussionen (Ref. 3).

[2] Hvis du ønsker baggrundsinformation vedrørende tidligere anbefalinger fra BRMAC om genterapiforsøg og langsigtede opfølgende observationer, henviser vi dig til udskrifterne fra BRMAC-møderne den 17. november 2000, 6. april 2001 og 24. oktober 2001. Referencerne kan findes på http://www.fda.gov/cber/advisory/ctgt/ctgtmain.htm ved at søge under mødets år.

Machine Translated by Google

De vigtigste problemstillinger, som workshopdeltagerne identificerede, omfatter følgende:

- Ikke alle genterapiprodukter udgør de samme risici for forsinkede bivirkninger. Ensartede anbefalinger for langtidsopfølgning for alle genterapiprodukter tog ikke hensyn til produktegenskaber.
- Nogle forsøgspersoner synes uegnede til meningsfuld langtidsopfølgning observationer på grund af høj korttidsdødelighed, dårligt generelt helbred eller eksponering for mutagene

agenser. • Vores anbefalinger vedrørende varighed og design af langtidsopfølgning har ikke været tilstrækkeligt specifik.

Disse problemstillinger behandles i afsnit IV og V i denne vejledning.

III. DEFINITIONER OG FORKORTELSER

Følgende definitioner gælder for denne vejledning:

Genterapiprodukter: Alle
produkter, der medierer deres virkninger ved transkription og/eller translation af overført genetisk materiale og/eller ved integration i værtsgenomet, og som administreres som nukleinsyrer, vira eller genetisk modificerede mikroorganismer. Produkterne kan anvendes til at modificere celler in vivo eller overføres til celler ex vivo før administration til recipienten.

Genoverførsel:

Overførsel af genetisk materiale til en celle.

Genoverførselssystem:
Kombinationen af vektoren, regulerende elementer, vektorformulering og ruten og metoden til vektorlevering.

Genoverførselsteknologi:
Brugen af genetisk materiale enten alene eller i et egnet overførselsmedium, såsom lipider, vira eller andre mikroorganismer, til at mediere en effekt ved transkription, translation eller integration i værtsgenomet eller enhver kombination af disse processer. Eksponering for genoverførselsteknologi kan skyldes direkte administration af produktet til en forsøgsperson eller ved brug af celler eller væv, der er eksponeret for sådanne produkter ex vivo før administration til en forsøgsperson.

IND:

Investigational New Drug Application, som beskrevet i 21 CFR del 312.

Integration (af DNA):
Den proces, hvorved eksogene DNA-sekvenser inkorporeres i et genom.

Machine Translated by Google

Latens (for en virusinfektion): En
periode, hvor en virus er til stede i værten uden at producere åbenlyse kliniske symptomer.

Langsigtede opfølgende observationer:
Langsigtede opfølgende observationer er udvidede vurderinger, der fortsætter nogle af de planlagte observationer i et sædvanligt klinisk forsøg. Langsigtede opfølgende observationer er en integreret del af studiet af forsøgsprodukter, såsom genterapi, der anses for at udgøre en høj risiko for at producere forsinkede bivirkninger.

Maksimal mulig dosis (MFD) (i prækliniske studier): Den højeste
dosis, der kan administreres til et ikke-menneskeligt dyr. Begrænsninger kan skyldes dyrets størrelse, administrationssted eller produktegenskaber. MFD'en er muligvis ikke ækvivalent med den klinisk relevante dosis.

Udholdenhed:
Med hensyn til overført genetisk materiale, den fortsatte tilstedeværelse af genetiske sekvenser i værten efter akut eksponering for et transfektionsmiddel, hvad enten det skyldes integration af den genetiske sekvens i værtsgenomet eller latent infektion med den virale vektor, der bærer den genetiske sekvens.

Præklinisk
undersøgelse: En forsøgsundersøgelse udført på ikke-menneskelige dyr eller på isolerede celler eller væv fra mennesker eller andre dyr. Prækliniske undersøgelser kan udføres før eller under kliniske undersøgelser.

Reaktivering (af en virusinfektion):
Genopstået af en symptomatisk eller asymptomatisk virusinfektion efter en latensperiode.

Transgen: Et
eksogent gen, der introduceres i en værtscelle.

Vektorsekvenser:
Henviser til specifikke sekvenser af nukleotider, enten DNA eller RNA, der er blevet introduceret i en genterapivektor. Sekvensen omfatter alle komponenter i genterapivektoren, vektorrygraden, transgen(er) og regulatoriske elementer.

Viral vektor: En
virus, der er blevet modificeret til at overføre genetisk materiale.

Machine Translated by Google

IV. PRÆKLINISKE DATA ANVENDT TIL VURDERING AF FORSINKEDE RISICI I KLINISKE FORSØG MED GENTERAPI

EN. Kriterier til vurdering af potentielle forsinkede risici ved genterapi

Vi kræver generelt ikke langsigtede opfølgende observationer efter eksponering for genoverførselsteknologi, når risikoen for forsinkede bivirkninger er lav. For at vurdere risikoen relateret til dit produkt anbefaler vi, at du bruger tilgængelig præklinisk og klinisk evidens. For at vurdere risikoen for forsinkede bivirkninger kan du bruge aktuelle oplysninger om dit produkt og lignende produkter baseret på undersøgelser, som du og andre har udført. Efterhånden som flere data akkumuleres, er det vigtigt at revurdere risikoen for dine forsøgspersoner og, hvis det er relevant, revidere din protokol i forhold til langsigtede opfølgende observationer.

Vi anser risikovurdering for at være en kontinuerlig proces. Nye oplysninger kan understøtte behovet for langsigtede opfølgende observationer eller revision af en eksisterende undersøgelse. Hvis for eksempel nyligt rapporterede beviser tyder på en nyligt identificeret risiko forbundet med dit produkt eller lignende produkter, kan langsigtede opfølgende observationer være nødvendige for at afbøde langsigtede risici for forsøgspersoner, der modtager disse vektorer. Tilsvarende, hvis der akkumuleres tilstrækkelige data til at antyde, at dit produkt ikke er forbundet med forsinkede risici, kan det være passende at reducere eller eliminere bestemmelserne for langsigtede opfølgende observationer.

Relevant tidligere præklinisk og klinisk erfaring med dit produkt eller lignende produkter er yderst relevant i vurderingen af forsinkede bivirkninger. Erfaring med produkter i samme vektorklasse, der administreres ad en lignende vej og gives til samme kliniske indikation, kan bidrage med nyttige oplysninger.

Vi anbefaler, at du bruger spørgsmålsrækken i figur 1, "Ramme til vurdering af risikoen for genterapi-relaterede forsinkede bivirkninger", som hjælp til at vurdere risikoniveauet. Når risikoen for forsinkede bivirkninger er lav baseret på dine svar på disse spørgsmål, er en plan for langsigtede opfølgende observationer muligvis ikke nødvendig for at afbøde risici for forsøgspersonerne. Dokumentation fra prækliniske studier vil hjælpe dig med at besvare spørgsmål 1-3.
Medtag alle de primære data, der er relevante for vurderingen af risikoen for forsinkede hændelser, når du indsender din IND til FDA (se 21 CFR 312.23(a)(8), (10)(iv), (11)).

Vi foreslår, at du bruger rammeværket i figur 1 ved at besvare spørgsmålene i rækkefølge som følger:

- **Spørgsmål 1:** "Anvendes dit genterapiprodukt kun til ex vivo-modifikation af celler?"

  Hvis svaret er "nej", gå til spørgsmål 2. Hvis svaret er "ja", gå til spørgsmål 3 og 4.

Machine Translated by Google

• **Spørgsmål 2:** “Viser resultaterne af prækliniske studier persistens af vektorsekvenser?”
Hvis svaret er "nej", er risikoen for genterapirelaterede forsinkede bivirkninger lav, og langsigtede opfølgende observationer er muligvis ikke nødvendige. Hvis svaret er "ja", gå til spørgsmål 3 og 4.

Hvis det er ukendt, om din vektor persisterer, anbefaler vi med henblik på risikovurdering, at du enten antager, at den persisterer, eller udfører et præklinisk studie for at analysere vektorpersistens hos en relevant dyreart. Se afsnit IV.B, "Overvejelser for præklinisk studiedesign til vurdering af vektorbiodistribution og persistens", for hjælp til præklinisk forsøgsdesign og detaljer om brugen og forventet følsomhed af polymerasekædereaktionsanalyse (PCR) til biodistributionsstudier. I analyser udført efter den sidste administration af vektoren er persistens indikeret af detekterbare niveauer af vektorsekvenser over tærskelværdien i PCR-analysen og fravær af en tilsyneladende nedadgående tendens over flere tidspunkter. Derimod er persistens usandsynlig, hvis du ikke kan detektere vektorsekvenser med et følsomt PCR-analyse, eller hvis analysen for vektorsekvenser viser en nedadgående tendens over tid. Vi opfordrer dig til at konsultere OCTGT, CBER for specifik rådgivning om bestemmelse af persistens og biodistribution i dit testsystem.

• **Spørgsmål 3:** “Er vektorsekvenser integrerede?”

Hvis svaret er "nej", skal du gå til spørgsmål 4. Hvis svaret er "ja", kræver vi, at kliniske protokoller med produktet inkluderer kliniske langsigtede opfølgningsobservationer.

• **Spørgsmål 4:** “Har vektoren potentiale for latenstid og reaktivering?”

Hvis svaret er "nej", er risikoen lav for, at eksponering for din genoverførselsteknologi vil blive efterfulgt af genterapirelaterede forsinkede bivirkninger. Langsigtede opfølgende observationer er muligvis ikke nødvendige. Hvis svaret er "ja", kræver vi, at alle dine kliniske protokoller med produktet inkluderer kliniske langsigtede opfølgende observationer.

Laboratorie- og prækliniske beviser for den lave risiko for forsinkede bivirkninger efter eksponering for et lignende produkt kan vise, at langsigtede opfølgende observationer ikke er nødvendige. Hvis du leverer data fra et lignende produkt, kan vi vurdere relevansen for dit produkt, hvis du giver en klar forklaring.

Vi giver følgende to eksempler:

• Dit produkt er et plasmid, og det lignende produkt er også et plasmid, men har forskellige kodende sekvenser for det foreslåede terapeutiske genprodukt. Det lignende produkt er blevet anvendt i prækliniske og kliniske studier, administreret ad identisk vej og i en identisk slutformulering som den, der er foreslået i de prospektive studier. Henvisning til et publiceret studie, der viser manglende persistens af vektoren for det lignende produkt.

Machine Translated by Google

produktet kan muligvis imødekomme bekymringer vedrørende den foreslåedes vedvarende virkning på tilstrækkelig vis vektor.

- Dit foreslåede produkt og det lignende produkt adskiller sig kun med hensyn til administrationsvej.
  Det lignende produkt blev administreret i tumorer (intratumoralt).
  Det foreslåede produkt skal gives intravenøst. Der findes et publiceret studie, der viser vektorens manglende persistens ved intratumoral administration.
  Dataene fra studierne med det lignende produkt er ikke tilstrækkeligt relevante, da der ikke var nogen tilsigtet systemisk eksponering for produktet. Der er derfor ikke tilstrækkelig lighed til at konkludere, at langsigtede opfølgende observationer ikke er nødvendige for at afbøde langsigtede risici for forsøgspersonerne. I mangel af relevante data fra et studie, der involverer et lignende produkt, anbefaler vi, at du vurderer risikoen for vektorpersistens i et præklinisk studie med det foreslåede produkt administreret intravenøst.

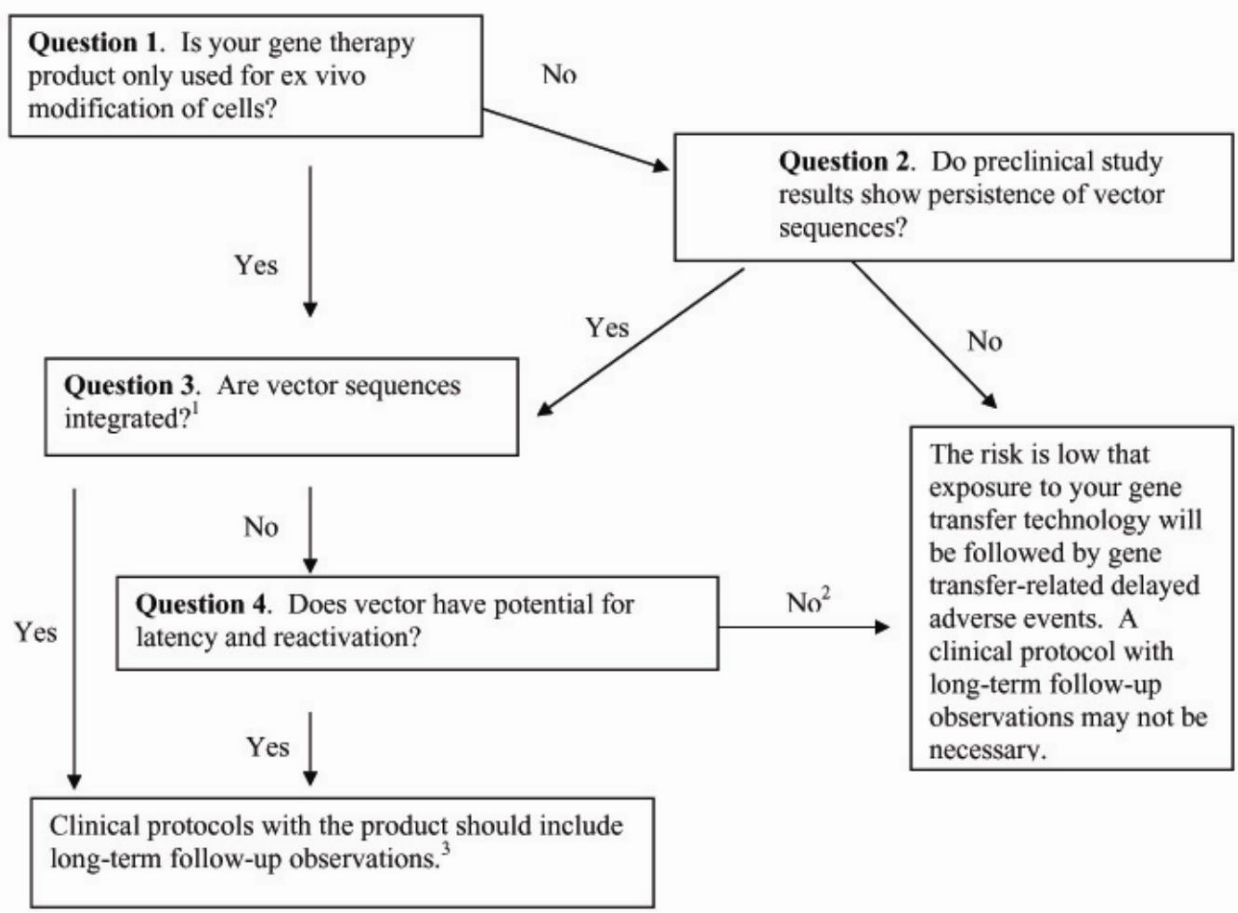
Hvis du mener, at du har beviser fra studier af et lignende produkt, der er tilstrækkelige til at understøtte konklusioner om, at vektoren sandsynligvis ikke vil persistere i menneskelige værter, og at vektorens DNA ikke integreres i det menneskelige genom, kan du beslutte at indsende en klinisk protokol, der ikke indeholder bestemmelser om langsigtede opfølgende observationer. Vi vil gennemgå sådanne indsendelser, og hvis vi er uenige baseret på vores gennemgang af din indsendelse eller andre yderligere oplysninger, kan vi konkludere, at langsigtede opfølgende observationer for forsinkede bivirkninger er nødvendige for at afbøde langsigtede risici, og at studiet uden langsigtede opfølgende observationer udgør en urimelig og betydelig risiko for forsøgspersonerne (21 CFR 312.42(b)(1)(i) og (b)(2)(i)).

Vi giver følgende eksempler på beviser, der kan give anledning til, at vi kræver, at du udfører langsigtede opfølgende observationer for forsinkede bivirkninger:

- Et præklinisk toksikologisk studie indikerer, at ekspressionen af transgenet er forbundet med forsinket toksicitet.
- Transgenet giver funktionel erstatning af et værtsgen; transgenproduktet er potentielt immunogen.
- Data indsamlet i jeres kortvarige kliniske studie indikerer vektorpersistens, selvom data fra jeres prækliniske studier tydede på, at vektoren ikke persisterede.

Machine Translated by Google

Figur 1. Ramme til vurdering af risikoen for genterapi-relaterede forsinkede bivirkninger.



[1] Hvis du har beviser, der tyder på, at vektoren muligvis integrerer, eller hvis vektoren bevidst er designet til at fremme integration (se tabel 1, afsnit IV.C), er svaret "ja". Hvis du ikke har beviser vedrørende integration, anbefaler vi, at du inkluderer præklinisk undersøgelse i din udviklingsplan for at besvare dette spørgsmål.

[2] Hvis du eller andre identificerer en øget risiko for forsinkede bivirkninger fra vedvarende genekspression eller eksponering for dit produkt baseret på yderligere oplysninger, der rapporteres efter din protokol er godkendt, bør I planlægge at udføre langsigtede opfølgende observationer, selvom svaret på disse spørgsmål er "Nej". Se afsnit IV.A i teksten for eksempler.

[3] Se afsnit V i teksten for anbefalinger til, hvordan man udfører kliniske langtidsopfølgningsobservationer.

Machine Translated by Google

B. Overvejelser for præklinisk studiedesign til vurdering af vektorbiodistribution og persistens

Som beskrevet i afsnit IV.A øger vektorpersistens risikoen for forsinkede bivirkninger efter eksponering for genoverførselsteknologi. Jo længere vektoren persisterer, desto større er varigheden og graden af risikoen for forsinkede bivirkninger. Vi anbefaler, at du udfører prækliniske biodistributionsstudier ved hjælp af metoder, der har vist sig at være følsomme og kvantitative til at detektere vektorsekvenser. Sådanne studier vil være designet til at bestemme distributionen af din vektor i ikke-målvæv og vektorens persistens i både ikke-målvæv og målvæv efter direkte in vivo-administration af vektorproduktet. Hvis det er muligt og relevant, anbefaler vi, at studierne anvender en dyreart, der tillader vektortransduktion og/eller vektorreplikation, og at dyrearten er biologisk responsiv over for det specifikke transgen af interesse (Ref. 4). Varigheden af de prækliniske studier vil variere afhængigt af den anvendte dyremodel. Fremskrivninger af forsinkede bivirkninger hos mennesker kan udledes af vurdering af data fra passende langsigtede observationsstudier på dyr, når det er muligt.

En biodistributionsundersøgelse på dyr kan udføres enten som en separat undersøgelse eller som en del af en toksikologisk undersøgelse. Overvej følgende punkter i dit dyreforsøgsdesign for at muliggøre evaluering af vektorlokalisering og persistens (Ref. 5).

1. Design af dyreforsøg

- Brug produktet i den endelige formulering, der er foreslået til det kliniske studie fordi ændringer i den endelige formulering kan ændre biodistributionsmønstre.
- Brug begge køn, eller begrund brugen af et enkelt køn. • Brug mindst 5 dyr pr. køn pr. gruppe pr. aflivningstidspunkt for gnavere, og mellem 3-5 dyr pr. køn pr. gruppe pr. aflivningstidspunkt for ikke-gnavere. • Overvej faktorer i studiedesignet, der kan påvirke eller kompromittere vektorfordeling og/eller persistens, såsom dyrets alder og fysiologiske tilstand.

- Brug den tilsigtede kliniske vej til vektoradministration, hvis det er muligt. • Vurder vektorbiodistribution i en vehikelkontrolgruppe og en gruppe af dyr, der modtager MFD eller klinisk relevant dosis (defineret i afsnit III). Studier på yderligere dosisniveauer kan give dosisafhængig information.

- Inkluder passende sikkerhedsendepunkter i din biodistributionsundersøgelse for at vurdere enhver potentiel korrelation mellem vektortilstedeværelse/persistens og negative fund, hvis sikkerhedsendepunkter ikke allerede er blevet evalueret i en separat toksicitetsundersøgelse med den samme dyremodel. Disse sikkerhedsendepunkter bør omfatte kliniske observationer, kropsvægt, klinisk patologi, patologi af makroskopiske organer og histopatologi.

Machine Translated by Google

• Inkluder adskillige offerintervaller for at karakterisere vektorens kinetik
distribution og persistens. Vi anbefaler at aflive på det forventede tidspunkt for peak vektordetektion og på flere senere tidspunkter for at evaluere clearance af vektorsekvenser fra væv.

2. Vævsindsamling og -analyse

• Udtag og analyser som minimum følgende vævsprøver: blod, injektionssted(er), kønskirtler, hjerne, lever, nyrer, lunge, hjerte og milt.
Overvej andre væv til evaluering, afhængigt af vektortypen og transgenet, samt administrationsvejen (f.eks. drænende lymfeknuder og kontralaterale steder til subkutan/ intramuskulær injektion, knoglemarv, øjne osv.).

• Vælg en metode til vævsindsamling, der undgår risikoen for
kontaminering mellem forskellige vævsprøver. • Brug et
kvantitativt, følsomt PCR-assay til at analysere prøverne for vektorsekvenser. Du bør indsende data til din IND for at demonstrere, at din assaymetode er i stand til specifikt at detektere vektorsekvens i både animalsk og humant væv. Vi anerkender, at PCR-teknologi konstant ændrer sig, og opfordrer dig til at diskutere assaymetologien med os, før du påbegynder prøveanalyse. Nuværende anbefalinger omfatter følgende:

ÿ Assayet skal have en påvist kvantificeringsgrænse på <50 kopier af vektor/1 ÿg genomisk DNA, så dit assay kan detektere denne grænse med 95 % sikkerhed.

ÿ Brug mindst tre prøver pr. væv. Én prøve af hvert væv
bør inkludere en spike af kontrol-DNA, inklusive en kendt mængde af vektorsekvenserne, for at vurdere PCR-assayreaktionens tilstrækkelighed. Spike-kontrollen vil bestemme den specificerede PCR-assayfølsomhed.

ÿ Angiv en begrundelse for antallet af replikater til testning pr. væv, under hensyntagen til prøvens størrelse i forhold til det væv, du tester.

3. Andre overvejelser

Vi opfordrer dig til at drøfte dit studiedesign med FDA, inden du starter forsøget, for at sikre, at forsøget i tilstrækkelig grad vurderer både biodistribution og vektorpersistens. Der er mange variabler, der vil påvirke resultatet og fortolkningen af in vivo-vurderingen af hver vektortype.

C. Vektorintegrationspotentiale og reaktivering som risici for forsinket negativ effekt Begivenheder

Tre genterapivektorer, der i øjeblikket undersøges (dvs. Gammaretrovirus, Lentivirus og Herpesvirus), besidder karakteristika, som vi anser for at udgøre en høj risiko.

Machine Translated by Google

risici for forsinkede bivirkninger. Derfor mener vi, at kliniske langsigtede opfølgende observationsstudier ville være nødvendige for at afbøde langsigtede risici for forsøgspersoner, der modtager disse vektorer. Gammaretrovirus og Lentivirus har en dokumenteret evne til at integrere, og Herpesvirus har et dokumenteret potentiale for latens og reaktivering. I dette afsnit diskuterer vi disse risici og de relativt lave risici forbundet med genoverførselsteknologi med vektorer, der mangler disse egenskaber.

De fleste vektorer, der anvendes i kliniske forsøg med genterapi, kan kategoriseres efter deres tilbøjelighed til at integrere i værtscellens DNA. Se tabel 1, "Integrationsegenskaber ved nuværende almindeligt anvendte genterapivektorer i kliniske forsøg". Som vist i tabel 1 og afspejlet i svaret på spørgsmål 3 i figur 1, "Ramme til vurdering af risikoen for genterapirelaterede forsinkede bivirkninger", udgør vektorer, der har potentiale til at integrere, en tilstrækkelig risiko til, at langsigtede opfølgende observationer er nødvendige for at afbøde langsigtede risici for forsøgspersoner, der modtager disse vektorer.

På grund af dens potentiale for latenstid og reaktivering udgør en herpesvirusbaseret genoverførselsvektor også en risiko for forsinkede bivirkninger relateret til dens anvendelse som vektor i genterapiprodukter. Under latenstid forbliver virussen og dens genprodukter inaktive. Reaktivering kan være forsinket i måneder eller år efter den første eksponering.

Vi er klar over, at vektorers potentiale til at integrere kan modificeres for at øge deres anvendelighed som genterapimidler. For eksempel kan en adenovirusvektor modificeres for at inducere integration af dens DNA (Ref. 5-9). Et andet eksempel ville være ændringer i de metoder, der anvendes til at introducere plasmid-DNA-vektorer i celler, hvilket resulterer i højere integrationsfrekvenser (Ref. 10). I de tilfælde, hvor en modifikation af genterapisystemet kan have ændret persistens- eller integrationsegenskaberne, anbefaler vi, at du foretager en af følgende handlinger:

- Indsend data til din IND fra prækliniske studier for at vurdere vektorpersistens i en passende model. Som angivet i afsnit IV.B.3 opfordrer vi dig til at drøfte dit studiedesign med FDA, inden du starter forsøget.

  - Hvis vektoren ikke er persistent, vil den forventede risiko for forsinkede bivirkninger være lav. Langsigtede opfølgende observationer vil være efter dit skøn.

  - Hvis vektoren er persistent, anbefaler vi, at du udfører prækliniske studier for at vurdere vektorintegration, samt potentialet for vektorlatens og reaktivering.

    ÿ Hvis studierne ikke viser tegn på persistens på grund af integration af det genetiske materiale eller udvikling af latenstid, vil den forventede risiko for forsinkede bivirkninger være lav. Langsigtede opfølgende observationer vil være efter dit skøn.

Machine Translated by Google

ÿ Hvis studierne ikke viser tegn på integration af det genetiske materiale, men studier af latens og reaktivering er ufyldestgørende, ikke kan udføres eller viser tegn på latens og/eller reaktivering, er den forudsagte risiko for forsinkede bivirkninger ubestemt. Vi ville kræve langsigtede opfølgende observationer.

• Hvis prækliniske studier af vektorintegration ikke er mulige, hvis den genetiske materiale integreres, eller hvis vektoren viser sig at persistere i en latent tilstand, der kan genaktiveres, er risikoen for forsinkede bivirkninger høj eller ukendt, og langsigtede opfølgende observationer hos forsøgspersonerne er berettiget.

• Hvis der ikke udføres vektorintegrationsstudier, anbefaler vi, at du fremlægge anden dokumentation til støtte for en vurdering af, at din vektor ikke udgør en høj risiko for forsinkede bivirkninger, herunder følgende:

• En diskussion af, hvorfor der ikke blev udført vektorintegrationsstudier. • Dokumentationen, der understøtter din vurdering af risikoen for forsinkede bivirkninger, som dit produkt udgør.

Plasmider, poxvirus, adenovirus og adenoassocierede virusbaserede vektorer (AAV) er vektorer, der ikke har en tilbøjelighed til at integrere eller reaktivere efter latenstid, og i mangel af bevis for det modsatte udgør en lav risiko for genterapi-relaterede forsinkede bivirkninger. Men selvom din vektor har en lav tilbøjelighed til at integrere eller reaktivere, giver prækliniske eller kliniske data, der viser vektorens persistens, anledning til bekymring om en risiko for forsinkede bivirkninger, og opfølgende observationer ville være nødvendige for at afbøde langsigtede risici for forsøgspersoner, der modtager disse vektorer. Hvis en AAV-vektor f.eks. viser sig at have vedvarende transgenekspression, bør risikoen for et forsinket, afvigende immunrespons overvejes på grund af potentialet for autoimmune fænomener.

Vi bemærker også, at nogle vektorer, der i øjeblikket anses for at udgøre forsinkede risici, kan modificeres for at reducere disse risici. Derfor kan data, der understøtter påstande om en reduceret risiko for forsinkede bivirkninger med nye vektortyper, danne grundlag for at revurdere behovet for at udføre langsigtede opfølgende observationer hos forsøgspersoner, der er eksponeret for disse vektorer.

Machine Translated by Google

Tabel 1. Integrationsegenskaber for nuværende almindeligt anvendte genterapivektorer i kliniske forsøg.

Vektortype	Tilbøjelighed til at integrere1	Langsigtede opfølgningsobservationer2
Plasmid	Ingen	Ingen
Koppevirus	Ingen	Ingen
Adenovirus	Ingen	Ingen
Adeno-associeret virus3	Ingen	Ingen
Herpesvirus	Nej, men kan opleve latenstid/genaktivering	Ja
Gammaretrovirus Ja		Ja
Lentivirus	Ja	Ja

[1] Baseret på vektordesign (dvs. mangel på nogen kendt mekanisme til at fremme integration), samt kumulativ præklinisk og klinisk evidens, der tyder på, at vektoren ikke integrerer eller kun integrerer ved meget lave frekvenser.

[2] Specifikke omstændigheder, der viser vedvarende ekspression af transgenet i fravær af integration, kan danne grundlag for en konklusion om, at langsigtede opfølgende observationer er nødvendige for at afbøde langsigtede risici for forsøgspersoner, der modtager disse vektorer. Dette vil afhænge af yderligere kriterier, såsom det udtrykte transgen eller den kliniske indikation, som beskrevet i teksten.

[3] Kun rep-negative vektorer.

V. ANBEFALINGER TIL PROTOKOLLER FOR LANGTIDSOPFØLGNING OBSERVATIONER: KLINISKE OVERVEJELSER

I dette afsnit anbefaler vi elementer, der er passende til design og udførelse af langsigtede opfølgende observationer.

EN. Beslutning om at udføre langsigtede opfølgende observationer

Anbefalingerne i dette afsnit gælder for protokoller, hvor langsigtede opfølgende observationer synes tilrådelige. Langsigtede opfølgende observationer kan være nødvendige for at mindske langsigtede risici for forsøgspersoner, der modtager disse vektorer, hvis:

- Svarene på spørgsmålene i afsnit IV, figur 1. "Ramme til vurdering af risikoen for genterapirelaterede forsinkede bivirkninger" fører dig til den konklusion, at risiciene forbundet med dit produkt er høje eller usikre.

- Oplysningerne om dit produkt viser samlet set, at langsigtede opfølgende observationer ville mindske risiciene for mennesker. For eksempler på sådanne omstændigheder henvises til de sidste afsnit i afsnit IV.A.

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

I udvalgte tilfælde, hvor vi generelt kræver langsigtede opfølgningsobservationer, kan du beslutte, at observationerne ikke har nogen videnskabelig værdi baseret på egnetheden af din kliniske forsøgspopulation. Hvis du træffer denne beslutning og beslutter dig for ikke at udføre langsigtet opfølgning, bør du i din IND medtage begrundelsen for din beslutning om ikke at fortsætte med at observere din forsøgspopulation.

Afsnittene nedenfor giver information om kriterier, du kan vælge at bruge til at bestemme egnetheden af at overvåge din kliniske forsøgspopulation for at indsamle videnskabeligt informative data ved at udføre langsigtede opfølgningsobservationer. Vi diskuterer også vores anbefalinger for minimumsvarigheden af opfølgningsobservationer og de minimumsobservationer, der skal foretages under langsigtet opfølgning.

B. Egnethed af kliniske forsøgspopulationer til langtidsopfølgning Observationer

Langsigtede opfølgende observationer kan have reduceret nytteværdi i vurderingen og afbødningen af risikoen for forsøgspersoner, når den population, der er udvalgt til forsøget, har karakteristika såsom kort forventet levetid, flere sygdomme og eksponering for andre agenser, der også kan forårsage forsinkede bivirkninger. Således kan langsigtede opfølgende observationer f.eks. have ringe effekt, hvis forsøgspersonerne har udbredt sygdom eller omfattende eksponering for agenser med potentiale for forsinkede bivirkninger såsom stråling eller kemoterapi. I modsætning hertil kan langsigtede opfølgende observationer have større værdi i vurderingen og afbødningen af risiciene for forsøgspersoner, der har begrænset sygdom eller er sygdomsfri, og som har få komorbiditeter og begrænset eksponering for andre agenser med potentiale for forsinkede bivirkninger. I de tilfælde, hvor genterapiinterventionen ændrer forventet levetid eller komorbiditeter, kan det være nødvendigt at genoverveje de indledende vurderinger af egnetheden af langsigtede opfølgende observationer i et b

C. Anbefalet varighed af opfølgende observationer

Varigheden af langsigtede opfølgende observationer bør være tilstrækkelig til at observere forsøgspersonerne for risici, der kan skyldes produktets egenskaber, eksponeringens art og det forventede tidspunkt for forsinkede bivirkninger. BRMAC diskuterede den 17. november 2000, 6. april 2001 og 24. oktober 2001 flere forskellige tidsperioder for udførelse af langsigtede opfølgende observationer, herunder en periode på 15 år (se afsnit II.B for reference). Baseret på BRMAC's rådgivning anbefaler vi også en minimumsperiode på 15 år for opfølgende observationer. Vi anerkender dog, at kortere observationsperioder kan være passende i individuelle forsøg baseret på understøttende evidens. Elementer, der vil påvirke bestemmelsen af varigheden af langsigtede opfølgende observationer, omfatter følgende:

- Den observerede varighed af in vivo-vektorpersistens;
- Den observerede varighed af in vivo-transgenekspression;
- Studiepopulationens tidligere, samtidige og post-genterapieksponeringer;
- De forventede overlevelsesrater i studiepopulationen; og

Machine Translated by Google

• Andre faktorer, der kan være relevante for gennemførligheden og den videnskabelige værdi af at udføre langsigtede opfølgende observationer.

D. Elementer af opfølgende observationer

Vores anbefalinger vedrørende arten af opfølgende observationer er også baseret på anbefalingerne og diskussionerne på BRMAC-møderne den 17. november 2000, 6. april 2001 og 24. oktober 2001 (se afsnit II.B for referencer). Efterhånden som flere kliniske data akkumuleres, kan vores anbefalinger vedrørende varigheden af langsigtede opfølgende observationer ændre sig.

Det er vigtigt, at designet af langsigtede opfølgningsobservationer er passende til at opdage potentielle genterapirelaterede forsinkede bivirkninger hos de forsøgspersoner, der er inkluderet i jeres kliniske studier. I dette dokument giver vi anbefalinger til generelle minimumselementer for den langsigtede opfølgningskomponent i jeres studieprotokol.

Investigatoren skal udarbejde og vedligeholde tilstrækkelige og nøjagtige sygehistorier, der registrerer alle observationer og andre data, der er relevante for undersøgelsen, for hver forsøgsperson, der har fået administreret forsøgslægemidlet eller anvendt som kontrolperson i undersøgelsen (se 21 CFR 312.62(b)). Disse optegnelser vil omfatte en baseline-historik før eksponering for produktet, hvor alle sygdomme, tilstande og fysiske abnormiteter er registreret.
Du opfordres til at udvikle en skabelon til sundhedspersonale, der ikke er investigatorer eller underinvestigatorer (f.eks. forsøgspersonens læge, lægeassistent eller sygeplejerske), som kan bruges til at registrere og rapportere sådanne observationer til investigatoren. Sygehistorier bør også indeholde oplysninger fra planlagte besøg hos en sundhedsperson og testresultater for persistente vektorsekvenser. Brugen af surrogattest kan bruges til at indikere vektorpersistens, hvis direkte sekvenstestning ville kræve en invasiv procedure for forsøgspersonen.

Derudover anbefaler vi, at du gør følgende i mindst de første fem år:

• Implementer metoder til detektion af genterapirelaterede forsinkede bivirkninger; • Sikre, at forskere fører en detaljeret fortegnelse over alle
eksponeringer for mutagene stoffer og andre lægemidler og have let adgang til information om deres bivirkningsprofiler;
• Udarbejd en plan for planlagte besøg hos en sundhedsperson for at indhente og registrere nye fund for hver forsøgsperson, herunder anamnese, fysisk undersøgelse eller laboratorietestning med mindst et års mellemrum;
• Etablere en metode, som forskere kan bruge til at registrere fremkomsten af nye kliniske tilstande, herunder:
  - ÿ Nye maligniteter
  - ÿ Ny forekomst eller forværring af en eksisterende neurologisk lidelse
  - ÿ Ny forekomst eller forværring af en tidligere reumatologisk eller anden autoimmun sygdom sygdom
  - ÿ Ny forekomst af en hæmatologisk lidelse; og

Machine Translated by Google

• Udarbejd en plan for at fremkalde samarbejde fra forsøgspersonerne og deres sundhedspersonale sundhedsudbydere i rapportering af forsinkede bivirkninger, herunder uventet sygdom og hospitalsindlæggelse.

I de efterfølgende ti år anbefaler vi som minimum, at du sørger for, at dine efterforskere:

• Kontakt forsøgspersonerne mindst én gang om året. Efter eget skøn, medmindre den lang-
Hvis en plan for opfølgende observation på sigt indeholder bestemmelser om yderligere, specifik screening, kan du aftale at kontakte forsøgspersonerne telefonisk eller via et skriftligt spørgeskema i stedet for ved besøg hos en sundhedsperson.

• Fortsæt passende opfølgningsmetoder som angivet i tidligere testresultater.
For eksempel ville det være passende at overvåge vektorsekvenser hos forsøgspersoner, der tidligere har haft testresultater, der viser vektorpersistens.

Udfør alle langsigtede opfølgende observationer i henhold til FDA's regler for kliniske forsøg (se http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html). Vi giver yderligere specifikke anbefalinger og krav til dataindsamling og rapportering af bivirkninger til langsigtede opfølgende kliniske observationer som følger:

1. Påvisning af bivirkninger: For at lette påvisningen af forsinkede bivirkninger anbefaler vi, at protokollen identificerer egnede sundhedspersonale, hvis observationer vil blive brugt til at vurdere forekomsten af bivirkninger i studiepopulationen. Egnede sundhedspersonale kan omfatte læger, lægeassistenter og sygeplejersker, der ikke på anden måde var tilknyttet det kliniske forsøg. Du kan arrangere, at sådanne personer underrettes, så de hurtigt kan rapportere bivirkninger til investigatorerne.

   For at øge forsøgspersonernes compliance og forbedre kvaliteten af dataindsamlingen foreslår vi, at I opfordrer forsøgspersonerne til at overvåge sig selv og hjælpe med at rapportere bivirkninger. Hjælpemidler, som forsøgspersonerne kan bruge til at rapportere hændelser til investigatoren, omfatter forsøgspersonernes dagbøger over helbredsrelaterede hændelser, informationsbrochurer og laminerede kort i pungstørrelse med investigatorens kontaktoplysninger.

2. IND-sikkerhedsrapporter: Du skal følge gældende rapporteringskrav beskrevet i 21 CFR 312.32 for negative oplevelser forbundet med brugen af produktet.
   Efterhånden som de langsigtede opfølgende observationer skrider frem, skal du også underrette hver deltagende investigator om enhver negativ oplevelse forbundet med brugen af genterapiproduktet, som er både alvorlig og uventet (21 CFR 312.32(c)(1)(i)(A)), samt eventuelle nye observationer, der er opdaget af eller rapporteret til dig (21 CFR 312.55(b)). I hver IND-sikkerhedsrapport (som skal leveres til investigatorer og FDA) skal du identificere alle sikkerhedsrapporter, der tidligere er indsendt vedrørende en lignende negativ oplevelse, og analysere betydningen af den negative oplevelse i lyset af de tidligere, lignende rapporter (21 CFR

Machine Translated by Google

312.32(c)(1)(ii)). Du skal straks undersøge alle sikkerhedsoplysninger, du modtager (21 CFR 312.32(d)(1)). Hvis sammenhængen mellem den negative oplevelse og genterapiproduktet er usikker, kan vi anbefale, at du udfører yderligere undersøgelser og reviderer dit informerede samtykkeerklæring og din investigatorbrochure for at informere alle forsøgspersoner om risikoen ved de negative oplevelser. Vi kan også anmode investigatorerne om at kontakte tidligere behandlede forsøgspersoner for at informere dem om den nye risiko.

3. Årsrapporter til IND/Opsummerende oplysninger: Mens IND er gældende, og indtil de langsigtede opfølgende observationer er afsluttet, skal du indsende en årsrapport. I denne rapport skal du indsende oplysninger, der er indhentet under det foregående års kliniske og ikke-kliniske undersøgelser, herunder blandt andet et resumé af alle IND-sikkerhedsrapporter, der er indsendt i løbet af det foregående år, og et narrativt eller tabelformet resumé, der viser de hyppigste og mest alvorlige bivirkninger fordelt på kropssystemer (21 CFR 312.33(b) (1) og (2)).

4. Ændringer til din kliniske protokol: Hvis kliniske data tyder på, at dit produkt ikke er forbundet med forsinkede risici, kan du overveje at ændre den kliniske protokol vedrørende langtidsopfølgning af forsøgspersoner. Før implementeringen af denne ændring skal du dog indsende en protokolændring til din IND til FDA, der angiver de relevante ændringer (21 CFR 312.30(b)(1), (d) og (e)).

5. Planlagte fysiske undersøgelser: Vi anbefaler, at langsigtede opfølgende observationer omfatter planlagte fysiske undersøgelser udført af en sundhedsperson mindst én gang om året i løbet af de første fem år, medmindre de vurderede risici forbundet med din protokol indikerer, at de bør udføres oftere. Hvis en person, der f.eks. er udsat for dit produkt eller et analogt produkt, udvikler en hurtigt fremadskridende, potentielt reversibel forsinket bivirkning, og der er en rimelig sandsynlighed for, at hændelsen kan være forårsaget af produktet, kan det være tilrådeligt at udføre observationer halvårligt eller kvartalsvis. En sådan periodisk evaluering bør omfatte en kort anamnese og en fokuseret undersøgelse, der er designet til at afgøre, om der er tegn på forekomst af klinisk vigtige bivirkninger. Passende laboratorieevalueringer, såsom en hæmatologisk profil, bør inkluderes i den periodiske fysiske undersøgelse. Langsigtede opfølgende observationer er kun beregnet til studieformål og ikke til at give evaluering og behandling af sundhedsproblemer, der ikke er forbundet med brugen af produktet.

6. Vektorsekvenser: Under langtidsopfølgning anbefaler vi, at du tester forsøgspersonerne mindst årligt for persistente vektorsekvenser, indtil de bliver uopdagelige. Assayet skal være tilstrækkeligt følsomt til at detektere vektorsekvenser. Vi anbefaler, at du tager prøver af den sandsynlige population af transducerede celler uden at være for invasiv (f.eks. er perifert blod en passende prøve til at teste for tilstedeværelsen af hæmatopoietiske stamceller snarere end knoglemarvsbiopsi). I de tilfælde, hvor den transducerede cellepopulation kan kræve en invasiv

Machine Translated by Google

proceduren, anbefaler vi, at du i stedet overvejer at måle et surrogat, der kan indikere vektorpersistens (f.eks. niveauet af transgenprodukt eller en klinisk effekt). Data, der viser manglen på detekterbar vektor, kan give et grundlag for at revidere de langsigtede opfølgningselementer i din undersøgelse som en ændring af din IND. I enhver sådan protokolændring skal du inkludere en vurdering af risici forbundet med dit produkt og en evaluering af virkningen af vektorens aftagende persistens på disse risici (21 CFR 312.30(b), (d)(2)).

E. Informeret samtykke i forsøg med langsigtede opfølgende observationer

Det informerede samtykkeerklæring skal blandt andet beskrive formålene med forskningen, den forventede varighed af forsøgspersonens deltagelse og de procedurer, der skal følges (21 CFR 50.25(a)(1)). Derfor skal det informerede samtykkeerklæring forklare formålet og varigheden af langsigtede opfølgende observationer, tidsintervallerne og de steder, hvor du planlægger at anmode forsøgspersonerne om at have planlagte studiebesøg eller blive kontaktet på anden vis, og detaljer om, hvad disse kontakter vil omfatte (21 CFR 50.25).

Vi giver yderligere anbefalinger til informeret samtykke for retrovirale vektorer i afsnit VF3 nedenfor.

F. Særlige overvejelser vedrørende integration af vektorer

Anbefalingerne i dette afsnit gælder udelukkende for forsøgspersoner i kliniske forsøg, der modtog integrerende vektorer, såsom retrovirale vektorer eller celler modificeret ex vivo af retrovirale vektorer. I mindst to prækliniske studier udført på mus blev det rapporteret, at integration af genetisk materiale fra en retroviral vektor i musecelle-DNA forårsagede malign transformation (Ref. 11 og 12). Derudover har tre ud af i alt 11 mennesker med X-bundet svær kombineret immundefekt (X-SCID) i et klinisk studie udviklet klonal T-celleproliferation efter at have modtaget hæmatopoietiske celler, der var blevet modificeret ex vivo med en retroviral vektor (Ref. 13 og 14). En af de tre forsøgspersoner døde (Ref. 14). Disse leukæmier var resultatet af, at det retrovirale vektor-afledte DNA integreredes i forsøgspersonernes cellulære DNA. Observationen af, at børn med X-SCID udviklede en malignitet efter eksponering for en retroviral vektor (Ref. 13), har fået os til at give yderligere anbefalinger til indsamling af data i studier, hvor forsøgspersoner udsættes for integrerende vektorer, hvilket på nuværende tidspunkt bedst eksemplificeres ved retrovirale vektorer, herunder produkter afledt af enten gammaretrovirus eller lentivira.

1. Dataindsamling

Vi anbefaler, at du udfører assays for at vurdere mønsteret af vektorintegrationssteder i relevante surrogatceller (f.eks. bestemme, om celler, der bærer integrerede vektorsekvenser, er polyklonale, oligoklonale eller monoklonale, med hensyn til vektorintegrationsmønstre). Vi anser en vurdering af vektorintegrationsmønsteret for at være relevant for forsøgspersoner i kliniske genterapiforsøg, der involverer

Machine Translated by Google

integrerende vektorer, hvis: (1) målcellerne vides at have en høj replikationskapacitet og lang overlevelse, og (2) et egnet surrogat er tilgængeligt til analyse.
For eksempel har hæmatopoietiske stamceller en høj replikationskapacitet og lang overlevelse; perifert blod kan tjene som surrogat til testning af vektorpersistens, hvis hæmatopoietiske stamceller var målet for din genterapi. I de tilfælde, hvor perifert blod er surrogat, kan analyser på oprensede delmængder af hæmatopoietiske celler (f.eks. lymfocytter vs. granulocytter) udføres, hvis det anses for passende for undersøgelsen af dig eller FDA. Som et alternativt eksempel, hvis den integrerende vektor anvendes til in vivo transduktion af leverhepatocytter, behøver du muligvis ikke at udføre denne analyse, da terminalt differentierede hepatocytter er ikke-delende celler under normale omstændigheder, og der ikke findes noget rimeligt surrogat, der muliggør ikke-invasiv testning af vektorpersistens. Se venligst følgende anbefalinger til udvikling af metoder og planer for udførelse af disse analyser.

(a) Valg af metode til vurdering af mønsteret af vektorintegrationssteder bør baseres på data med passende positive og negative kontroller (dvs. målceller med et kendt antal og steder med integrerede vektorkopier vs. målceller uden vektorintegranter). Undersøgelser bør udføres for at give information om assayets følsomhed, specificitet og reproducerbarhed.

(b) Vi anbefaler, at du udfører en analyse for at vurdere mønsteret af vektorintegrationssteder, hvis mindst 1% celler i surrogatprøven er positive for vektorsekvenser ved PCR. Alternativt kan du basere beslutningen om at analysere for klonalitet af vektorintegrationssteder på en evaluering af følsomheden af det assaysystem, der bruges til at detektere klonalitet.

(c) Vi anbefaler, at du tester for vektorsekvenser ved hjælp af PCR i forsøgspersonerne Surrogatprøver udtaget med højst seks måneders intervaller i de første fem år og derefter højst årligt i de næste ti år, eller indtil det tidspunkt, hvor der ikke kan detekteres vektorsekvenser i surrogatprøven.

(d) Vi anbefaler, at du udfører en analyse for at bestemme stedet for Vektorintegration, hvis analysen af en forsøgspersons surrogatceller antyder en dominerende klon (f.eks. oligoklonalt mønster af vektorinsertioner) eller monoklonalitet. Hvis du derudover registrerer et dominerende integrationssted, skal du teste for persistens ved at udføre en anden analyse for klonalitet senest tre måneder senere.

(e) Når nukleotidsekvensen ved siden af vektorintegrationsstedet er bestemt, anbefaler vi, at du sammenligner den identificerede integrationsstedssekvens med kendte humane sekvenser i databasen over humane genomer og andre databaser, der dokumenterer onkogener til

Machine Translated by Google

afgøre, om de identificerede sekvenser vides at være forbundet med nogen form for kræft hos mennesker.

(f) Selvom vi anerkender, at oligoklonalitet eller endda monoklonalitet i sig selv ikke a priori vil resultere i en malignitet (Ref. 15 og 16), anerkender vi også, at disse ændringer øger risikoen for malignitet, og derfor anbefaler vi, at du iværksætter en plan for nøje at overvåge forsøgspersonen for tegn på malignitet, hvis en af følgende tilstande gør sig gældende:

- Vedvarende monoklonalitet; •
  Klonal ekspansion (f.eks. procentdelen af celler, der er positive for en bestemt vektorintegrationsstedet er vist at stige over flere tidspunkter);
  eller
- Bevis for vektorintegration nær eller inden for et locus, der vides at have onkogen aktivitet.

(g) For at screene for specifikke sygdomsfaktorer anbefaler vi, at du bruger etablerede metoder og/eller søg rådgivning fra klinikere med ekspertise i screening for de sundhedsrisici, som dine forsøgspersoner ifølge din dokumentation kan blive udsat for.

2. Datarapportering

Hvis der ikke observeres tegn på oligo- eller monoklonalitet, anbefaler vi, at du rapporterer et resumé af alle analyser for mønsteret af vektorintegrationssteder i narrativ eller tabelform i den årlige rapport til din IND (21 CFR 312.33(b)(5)).
Hvis der imidlertid observeres tegn på oligo- eller monoklonalitet, skal disse væsentlige oplysninger indsendes i en ændring af oplysningerne til IND (21 CFR 312.31(a)). Vi anbefaler, at du indsender denne ændring inden for 30 dage.

3. Informeret samtykke i forsøg med retrovirale vektorer

Hver forsøgsperson i en undersøgelse skal have en beskrivelse af alle rimeligt forudsigelige risici ved deltagelse i undersøgelsen (21 CFR 50.25(a)(2)). Forskere skal indsende dokumenterne om informeret samtykke (21 CFR 56.109(b) og (c), 312.66) til godkendelse fra Institutional Review Board. For alle kliniske forsøg, hvor forsøgspersoner udsættes for retrovirale vektorer, skal dokumenterne om informeret samtykke, på et lægmandssprog, indeholde en fuldstændig og nøjagtig beskrivelse af udviklingen af leukæmi hos børn med X-SCID. Vi anbefaler, at du inkluderer følgende oplysninger, hvor det er relevant, på et sprog, der er forståeligt for forsøgspersonerne, i det afsnit, der beskriver de risici, der er forbundet med undersøgelsesmidlet:

- Beskrivelse af studieagens - Studiet involverer at give en person nogle celler, der er blevet ændret af en retroviral vektor. En retroviral vektor er en virus, der kan indsætte genetisk materiale i celler.

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

• Virkningsmekanisme for retrovirale vektorer - Når retrovirale vektorer kommer ind i en
I en normal celle i kroppen indsætter vektorens deoxyribonukleinsyre (DNA) sig selv i det normale DNA i den pågældende celle. Denne proces kaldes DNA-integration.

• Effekt af DNA-integration - Det forventes, at DNA-integration i de fleste tilfælde ikke vil forårsage skade på cellen eller patienten. Der er dog en risiko for, at DNA-integration kan resultere i unormal aktivitet af andre gener. I de fleste tilfælde vil denne effekt ikke have nogen sundhedsmæssige konsekvenser.

• Diskussion af kræft i dyreforsøg - I nogle tilfælde kan unormal aktivitet af et normalt gen forårsage en ukontrolleret cellevækst, der nogle gange resulterer i kræft. Denne type hændelse er forekommet i dyreforsøg, hvor integration af retroviral vektor-DNA tilsyneladende forårsager kræft hos mus og aber. • Diskussion af forsinket bivirkning, leukæmilignende malignitet, der forekommer i humane

studier - Det er vigtigt, at du kender til nogle kræftformer, der forekom i en anden genterapi-forskningsundersøgelse. Undersøgelsen, der blev udført i Frankrig, involverede en sygdom kaldet X-bundet svær kombineret immundefekt (SCID). År efter at have modtaget celler, der var modificeret af en retroviral vektor, udviklede et betydeligt antal af børnene i denne lille undersøgelse en leukæmilignende malign sygdom (kræft). Mindst ét barn døde af kræften. En gruppe eksperter på dette område studerede resultaterne af test udført på disse børns blodlegemer. De konkluderede, at den leukæmilignende malignitet var forårsaget af retroviral vektor-DNA. Imidlertid har de fleste børn med X-bundet SCID, der har modtaget eksperimentel genterapi, ikke vist sig at have en leukæmilignende sygdom på nuværende tidspunkt.

Selvom de ser sunde ud, ved vi stadig ikke, om de også vil udvikle en ondartet vækst.

• Risiko for malignitet i denne undersøgelse - Vi ved ikke, om den retrovirale vektor anvendt i denne protokol kan forårsage en ny malignitet. Du skal dog være opmærksom på, at DNA'et i retrovirale vektorer vil integreres i dit DNA, og at dette under visse omstændigheder har vist sig at forårsage malign (kræftfremkaldende) vækst måneder til år senere.

Machine Translated by Google

VI. REFERENCER

1. FDA-vejledning til industrien: Supplerende vejledning om testning for replikation Kompetent retrovirus i genterapiprodukter baseret på retrovirale vektorer og under opfølgning af patienter i kliniske forsøg med retrovirale vektorer, november 2006 (http://www.fda.gov/cber/gdlns/retrogt1000.pdf).
2. Donahue, RE, et al., Hjælpervirusinduceret T-cellelymfom hos ikke-menneskelige primater efter retroviral medieret genoverførsel. Journal of Experimental Medicine 1992; 176:1125-1135.
3. Nyberg, K., et al., Workshop om langtidsopfølgning af deltagere i human genanalyse Transferforskning. Molekylær terapi 2004; 10(6):976-980.
4. FDA-vejledning til industrien: Vejledning til human somatisk celleterapi og genterapi, marts 1998 (http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf).
5. Bauer, S., Nuværende FDA-tilgang til prækliniske vektorbiodistributionsstudier, marts 12. november 1999: Møde i den rådgivende komité for rekombinant DNA (http://www4.od.nih.gov/oba/rac/minutes/3-99RAC.htm#IX).
6. Shayakhmetov, DM, et al., En kapsidmodificeret hybrid med høj kapacitet Adenovirus/adenoassocieret virusvektor til stabil transduktion af humane hæmatopoietiske celler. Journal of Virology 2002; 76(3):1135-1143.
7. Goncalves, MA, et al., Stabil transduktion af stort DNA ved hjælp af højkapacitets adeno-associerede virus/adenovirus-hybridvektorer. Virology 2004; 321(2):287-96.
8. Picard-Maureau, M., et al., Skummende virus - adenovirushybridvektorer. Gene Therapy 2004; 11(8):722-28.
9. Yant, SR, et al., Transposition fra en tarmfri adeno-transposonvektor stabiliserer transgenekspression *in vivo.* Nature Biotechnology 2002; 20(10):999-1005.
10. Wang, Z., et al., Detektion af integration af plasmid-DNA i værtens genomiske DNA efter intramuskulær injektion og elektroporation. Gene Therapy 2004; 11(8):711-21.
11. Li, Z., et al., Murin leukæmi induceret af retroviral genmarkering. Science 2002; 296:497.
12. Modlich, U., et al., Leukæmier efter retroviral overførsel af multidrug resistance 1 (MDR1) er drevet af kombinatorisk insertionsmutagenese. Blood 2005; 105(11):4235.
13. Hacein-Bey-Abina, S., et al., LMO2-associeret klonal T-celleproliferation hos to patienter efter genterapi for SCID-X1. Science 2003; 302(5644): 415-9.
14. Couzin, J., Kaiser, J., Efter Gelsinger-sagen er afsluttet, lider genterapi endnu et slag. Videnskab 2005; 307:1028.
15. Ott MG m.fl., Korrektion af X-bundet kronisk granulomatøs sygdom via gen terapi, forstærket af insertionsaktivering af MDS1-EVI1, PRDM16 eller SETBP1. Naturmedicin 2006; 12(4):401-9.
16. Schmidt M., et al., Klonalitetsanalyse efter retroviralmedieret genoverførsel til CD34+ celler fra navlestrengsblod fra ADA-defekte SCID-nyfødte. Nature Medicine 2003; 9(4):463-68.